



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07K 7/06	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/33213 (43) Date de publication internationale: 24 octobre 1996 (24.10.96)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00575</p> <p>(22) Date de dépôt international: 16 avril 1996 (16.04.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/04585 18 avril 1995 (18.04.95) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BARRIERE, Jean-Claude [FR/FR]; 24, rue Max-Ernst, F-91440 Bures-sur-Yvette (FR). GRONDARD, Luc [FR/FR]; 9, square Babord, F-91080 Courcouronnes (FR). LEFEVRE, Patrick [FR/FR]; 1, rue Faie-Félix, F-94300 Vincennes (FR). MUTTI, Stéphane [FR/FR]; 136, avenue d'Argenteuil, F-92600 Asnières (FR).</p> <p>(74) Mandataire: LOBJOIS, Françoise; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AL, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KP, KR, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</p>	

(54) Title: METHOD FOR PREPARING STREPTOGRAMINES

(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE STREPTOGRAMINES

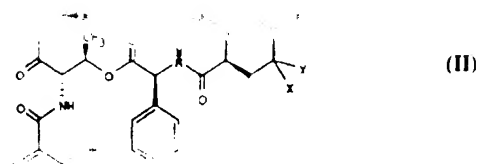
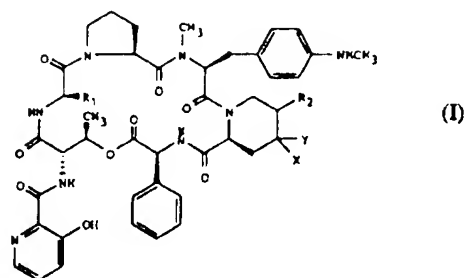
(57) Abstract

A method for preparing streptogramins of general formula (I), wherein R_1 is methyl or ethyl, R_2 is H and X and Y together form an oxo radical, or R_1 is ethyl, R_2 and X are H and Y is H or OH, or else R_1 is ethyl, R_2 is OH and X and Y together form an oxo radical, by demethylating a synergistin derivative of general formula (II), wherein R_1 , R_2 , X and Y are as defined above, by means of a treatment with a periodate in an acetic medium, followed by a treatment in an aqueous medium.

(57) Abrégé

Procédé de préparation de streptogramines de formule générale (I) dans laquelle soit R_1 est méthyle ou éthyle, R_2 est H et X et Y forment ensemble un radical oxo, soit R_1 est éthyle, R_2 et X représentent H et Y est H ou OH, soit R_1 est éthyle R_2 est OH et X et Y forment ensemble un radical oxo, par déméthylation d'un dérivé de synergistine de formule générale (II),

par un traitement avec un périodate dans un milieu acétique, suivi d'un traitement en milieu aqueux.



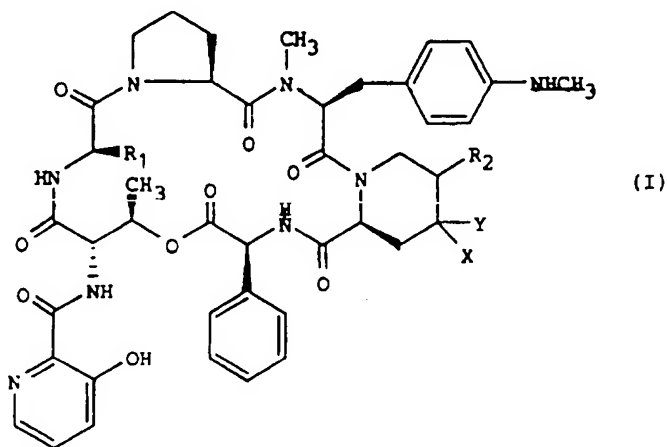
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AU	Australie	GE	Géorgie	MX	Mexique
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgare	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
		KE	Kenya	RO	Roumanie
			Kirghizistan	RU	Russie
			Koweït		Soudan
			Lao		Soudan du Sud
			Lettonie		Sri Lanka
CJ	Chine		Lituanie		Tadjikistan
			Libéria		Taiwan
			Madagascar		Tchécoslovaquie
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kazakhstan	TR	Turquie
CM	Cameroun	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CN	Chine	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
		LR	Libéria	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LT	Lituanie	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	LV	Lettonie	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MC	Monaco	TT	Trinité et Tobago
EE	Estonie	MD	République de Moldova	UA	Ukraine
ES	Espagne	MG	Madagascar	UG	Ouganda
FI	Finnlande	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon	MR	Mauritanie	VN	Viet Nam

PROCEDE DE PREPARATION DE STREPTOGRAMINES

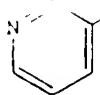
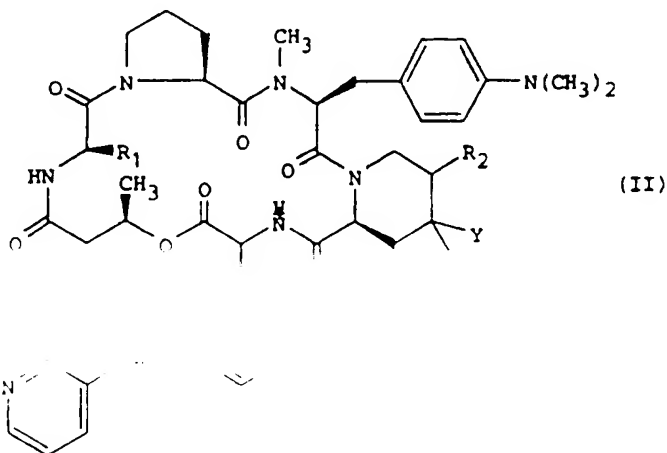
La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de streptogramines de formule générale :



5 dans laquelle :

- soit le radical R_1 représente un groupe méthyle ou éthyle, le radical R_2 représente un atome d'hydrogène et X et Y forment ensemble un radical oxo,
- soit R_1 représente un radical éthyle, R_2 et X représentent un
- 10 atome d'hydrogène et Y représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy,
- soit R_1 représente un radical éthyle R_2 représente un radical hydroxy et X et Y forment ensemble un radical oxo,

à partir d'un dérivé de synergistine de formule générale :



dans laquelle les radicaux R_1 , R_2 , X et Y sont définis comme ci-dessus.

Les streptogramines sont une classe de composés connue comprenant des composantes du groupe B [auquel appartient les produits de formule générale (I)] qui associés à des composants du groupe A, provoquent
5 une synergie de l'action antimicrobienne.

Le produit de formule générale (I) pour lequel R_1 est éthyle et R_2 est hydrogène est connu sous le nom de pristinamycine IB. Le produit de formule générale (I) pour lequel R_1 est méthyle et R_2 est
10 hydrogène est connu sous le nom de vernamycine B δ . Le produit de formule générale (II) pour lequel R_1 est éthyle et R_2 est hydrogène est connu sous le nom de pristinamycine IA. Le produit de formule générale (II) pour lequel R_1 est méthyle et R_2 est hydrogène est connu sous le nom de pristinamycine IC ou vernamycine B γ . Le produit
15 de formule générale (II) pour lequel R_1 est éthyle et R_2 est hydroxy est connu sous le nom de pristinamycine ID.

Des méthodes générales de déméthylation étaient déjà connues comme par exemple les méthodes décrites dans Tet. Lett., 18, 1567 (1977) ; J. Org. Chem., 49, 2795 (1984) ; J. C. S. Chem. Comm., 905 (1989),
20 Tet. Lett., 33, 6991 (1992), cependant ces méthodes n'étaient pas adaptables à des produits fragiles comme les streptogramines, soit parce que la réaction n'intervenait pas, soit parce que les conditions opératoires étaient dégradantes vis à vis de ces produits. D'autres encore faisaient intervenir des réactifs toxiques et non
25 totalement éliminables du produit final, ce qui est inacceptable du point de vue pharmaceutique.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les streptogramines de formule générale (I) pouvaient être obtenues par déméthylation du dérivé correspondant de
30 formule générale (II) par traitement par un periodate en milieu

Le periodate utilisé est avantageusement le periodate de tétra N-butyl ammonium ou un periodate alcalin (periodate de sodium). La réaction est effectuée dans un solvant tel qu'un solvant chloré (trichlorométhane, tétrahydrofur, dichlorométhane) ou un solvant non chloré (méthanol, acétone, diméthylsulfoxyde).

exemple), un ester (acétate d'éthyle par exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple) ou dans le tétrahydrofurane, la N-méthyl pyrrolidone ou éventuellement un mélange de ces solvants en présence ou non d'éthylène glycol. La réaction s'effectue à une température comprise entre 20 et 40°C.

Le traitement subséquent est une hydrolyse en milieu aqueux libérant du formaldéhyde. Il est possible d'opérer par traitement du produit obtenu, en milieu aqueux homogène additionné d'un acide fort ou, directement en milieu biphasique acide ou non ; notamment on peut opérer dans un mélange dichlorométhane/eau. Dans ce cas de préférence le pH du milieu aqueux sera faiblement acide ; il est entendu que l'acidité du milieu sera apportée indifféremment par addition d'un acide fort ou faible.

Les acides utilisés peuvent être notamment choisis parmi l'acide trifluoracétique, l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide méthane sulfonique, l'acide p.toluène sulfonique ou l'acide formique. Le traitement en milieu acide s'effectue à une température comprise entre 0 et 40°C.

Lorsque l'on effectue le traitement subséquent, il est également possible d'ajouter en plus un agent capable de consommer le formaldéhyde in situ, cet agent est choisi avantageusement parmi l'hydroxylamine, un bisulfite (bisulfite de sodium par exemple), ou l'eau oxygénée en milieu aqueux. L'opération s'effectue de préférence en milieu biphasique à une température comprise entre 0 et 40°C, à un pH compris entre 1 et 7.

Les produits de formule générale (I) ainsi obtenus peuvent être purifiés, le cas échéant, par les méthodes habituelles comme la cristallisation, la précipitation, la chromatographie flash ou la CLHP.

représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, dans les produits nouveaux de la famille des streptogramines.

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif, illustrent la présente invention.

Exemple 1

On place dans un tricol, 540 g de pristinamycine I brute [pristinamycine I_A 72,2 % (433 g), pristinamycine I_B 4,2 % (25 g), pristinamycine I_C 2,67 % (16 g), pristinamycine I_D 3,17 % (19 g)] en solution dans un mélange de 1460 cm³ de dichlorométhane, 500 cm³ d'acide acétique et de 40 cm³ d'éthylène glycol. On ajoute 97,5 g de périodate de tétra N-butyl ammonium en maintenant la température à 30°C. Après 3 heures d'agitation à 30°C, la réaction est arrêtée par addition, sous agitation, de 2000 cm³ d'eau déminéralisée. La phase aqueuse est décantée et la phase organique lavée à nouveau par 2000 cm³ d'eau déminéralisée. La phase aqueuse est décantée et la phase organique concentrée jusqu'à un volume de 800 cm³. On ajoute au concentrat 1000 cm³ de méthyl éthyl cétone et le mélange est concentré sous pression réduite (1,5 kPa) à un volume de 1300 cm³. On ajoute de la méthyl éthyl cétone jusqu'à un volume total de 2400 cm³ et le mélange est refroidi à 0°C. Le solide précipité est filtré, lavé par 3 fois 250 cm³ de méthyl éthyl cétone puis séché à 40°C sous pression réduite (1,5 kPa). On obtient ainsi 441 g d'un solide blanc qui est mis en solution dans 8800 cm³ d'acide chlorhydrique 0,25 N et agité pendant 1 heure puis extrait par 3500 cm³ de dichlorométhane en ajustant le pH de la phase aqueuse à 4 avec de la soude à 30 %. La phase organique est décantée, lavée par 3500 cm³ d'eau puis concentrée à sec sous pression réduite (50 kPa à 30°C) jusqu'à un volume de 1100 cm³ environ. A cette solution on ajoute 2200 cm³ d'éthanol et on poursuit l'évaporation sous pression réduite jusqu'à 1800 cm³. On ajoute alors 3500 cm³ d'éthanol. Les cristaux obtenus sont filtrés à 10°C, filtrés puis rincés par 3 fois 330 cm³ d'éthanol froid, puis séchés à 40°C sous pression réduite (1,5 kPa). On obtient ainsi 360 g de pristinamycine I_B sous forme de cristaux blancs, pure à 80,7 %, soit contenant 290,4 g de pristinamycine I_B.

Par ailleurs il a été obtenu 1,1 % de vernamycine Bδ soit un

35 Exemple 2

On place dans un tricol, 540 g de pristinamycine I brute [pristinamycine I_A 72,2 % (433 g), pristinamycine I_B 4,2 % (25 g), pristinamycine I_C 2,67 % (16 g), pristinamycine I_D 3,17 % (19 g)] en solution dans un

mélange de 28 cm³ de dichloro-1,2-éthane, 70 cm³ d'acide acétique et de 2 cm³ d'éthylène glycol. On ajoute 4,9 g de périodate de sodium en maintenant la température à 25°C. Après 6 heures d'agitation, la réaction est arrêtée par addition, sous agitation, de 100 cm³ d'eau déminéralisée. La phase aqueuse est décantée et la phase organique lavée à nouveau par 50 cm³ d'eau déminéralisée. La phase aqueuse est décantée et la phase organique concentrée à sec sous pression réduite. Le solide est repris par 400 cm³ de méthyl isobutyl cétone et le produit extrait par 2 fois 320 cm³ puis 80 cm³ d'acide sulfurique 0,2 N. Les phases aqueuses sont réunies puis extraites par 400 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est décantée, concentrée à sec sous pression réduite (30 kPa) à 30°C puis séchée sous pression réduite (150 Pa) à 40°C pour donner 12,5 g d'un solide blanc contenant 72 % (9 g) de pristinamycine I_B et 5,6 % (0,7 g) de pristinamycine I_A. Rendement de la conversion 84,9 %.

Exemple 3

On place dans un tricol, 540 g de pristinamycine I brute (pristinamycine I_A 433 g, pristinamycine I_B 25 g, pristinamycine I_C 16 g, pristinamycine I_D 19 g) en solution dans un mélange de 1460 cm³ de dichlorométhane, 500 cm³ d'acide acétique et de 40 cm³ d'éthylène glycol. On ajoute 97,5 g de périodate de tétra N-butyl ammonium en maintenant la température à 30°C. Après 3 heures d'agitation à 30°C, la réaction est arrêtée par addition sous agitation de 2000 cm³ d'eau déminéralisée contenant 34,7 g de chlorhydrate d'hydroxylamine. La phase aqueuse est décantée puis séparée. La phase organique est lavée par 2000 cm³ d'eau. Après décantation et séparation, la phase organique est concentrée jusqu'à un miel. On verse sur ce concentrat 2500 cm³ d'acétate d'éthyle, puis on concentre jusqu'à un volume final de 1300 cm³. On filtre la suspension à 5°C. Les cristaux sont lavés par 3 fois 400 cm³ d'acétate d'éthyle frais et séchés à 40°C sous 1500 Pa de pression résiduelle. On obtient ainsi, 331 g de

Exemple 4

On place dans un tricol 180 g de pristinamycine I brute (contenant 111,1 g de pristinamycine I_A et 35,6 g de pristinamycine I_B) en solution dans un mélange de 444 cm³ de dichlorométhane, 111 cm³ d'acide acétique et de 11 cm³ d'éthylène glycol. On ajoute 18 g de

periodate de tétra N-butyl ammonium. Après quatre heures d'agitation à 32°C, la réaction est arrêtée par addition, sous agitation, de 1100 cm³ d'eau de ville. Les deux phases sont décantées et séparées. La phase organique est lavée à nouveau 4 fois de suite par, à chaque

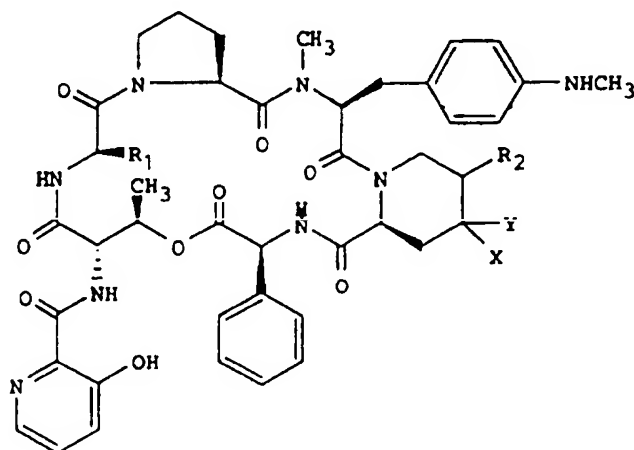
5 fois, 1400 cm³ d'eau de ville. Le pH de ces quatre lavages est réajusté à la baisse par 5 ml d'acide chlorhydrique normal pour des décantations faciles. Ces quatre lavages, décantations et séparations sont effectués à 35°C. La phase organique est concentrée d'un facteur deux environ. On verse progressivement sur ce concentrat 600 cm³

10 d'acétate d'éthyle en amorçant la cristallisation après un tiers d'addition environ. Après l'addition, on poursuit l'alimentation en acétate d'éthyle avec distillation en parallèle de façon à rester à volume constant dans le ballon, soit environ 600 cm³. Après distillation à volume constant d'environ 800 cm³, la suspension est

15 refroidie à 0°C et filtrée. Le gâteau est lavée par deux fois 125 cm³ d'acétate d'éthyle à 0°C et séché sous pression réduite (1,5 kPa) à 40°C jusqu'à poids constant. On obtient 120 g d'un produit beige clair contenant 110 g de pristinamycine IB.

REVENDICATIONS

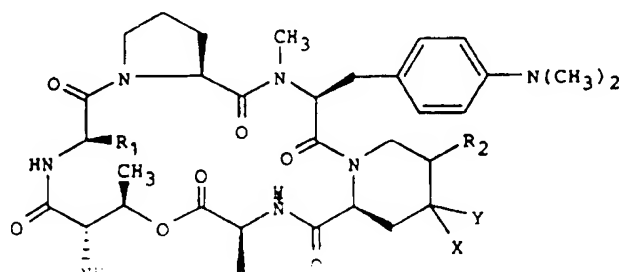
1 - Un procédé de préparation de streptogramines de formule générale :



5 dans laquelle :

- soit le radical R_1 représente un groupe méthyle ou éthyle, le radical R_2 représente un atome d'hydrogène et X et Y forment ensemble un radical oxo,
- soit R_1 représente un radical éthyle, R_2 et X représentent un atome d'hydrogène et Y représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy,
- soit R_1 représente un radical éthyle R_2 représente un radical hydroxy et X et Y forment ensemble un radical oxo,

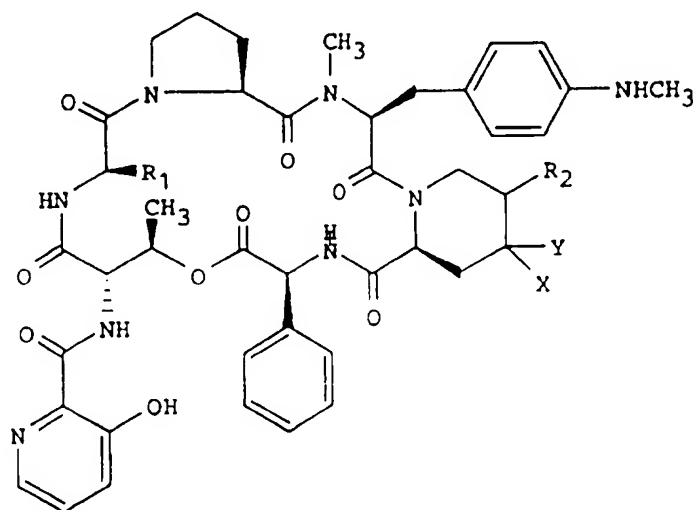
par déméthylation d'un dérivé de synergistine de formule générale :



15

dans laquelle les radicaux R_1 , R_2 , X et Y sont définis comme dans la revendication 1, le produit obtenu est obtenu par un traitement en milieu aqueux.

- 2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le periodate est choisi parmi le periodate de tétra N-butyl ammonium ou un periodate alcalin.
- 3 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le
5 periodate alcalin est le periodate de sodium.
- 4 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le traitement subséquent est une hydrolyse en milieu aqueux, soit en milieu homogène additionné d'un acide fort, soit en milieu biphasique acide ou non.
- 10 5 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on additionne un agent capable de consommer le formaldéhyde in situ, choisi parmi l'hydroxylamine, un bisulfite ou l'eau oxygénée, au cours du traitement subséquent.
- 6 - Un dérivé de streptogramine caractérisé en ce qu'il répond à la
15 formule générale :



dans laquelle R₁ représente un radical éthyle, R₂ et X représentent

un radical méthyle, un hydrogène ou un

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No

PCT/FR 96/00575

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07K7/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 614 910 (RHONE POULENC RORER SA) 14 September 1994 see examples 1,2 ---	1
A	FR,A,2 689 518 (RHONE POULENC RORER SA) 8 October 1993 see page 5, line 9 - line 10; claims; example 2 ---	1
A	TETRAHEDRON LETT. (1983), 24(34), 3631-4 CODEN: TELEAY;ISSN: 0040-4039, XP002012279 TAKATA, TOSHIKAZU ET AL: "Mild and selective oxygen atom transfer: tetrabutylammonium periodate (Bu4NI04) with metalloporphyrins" see page 3633 -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

document which may throw doubts on the novelty of the invention as such is cited to establish the publication of the invention or other special reason (as specified)

document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken into account

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 September 1996

Date of mailing of the international search report

06.09.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Fuhr, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 96/00575

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0614910	14-09-94	FR-A- 2701709	26-08-94
		WO-A- 9605219	22-02-96
		AU-B- 5510094	25-08-94
		BE-A- 1006554	11-10-94
		CA-A- 2115807	18-08-94
		CZ-A- 9400326	14-09-94
		ES-A- 2081763	01-03-96
		FI-A- 940717	18-08-94
		GB-A- 2275269	24-08-94
		GR-A- 94100078	31-10-94
		HU-A- 66821	30-01-95
		JP-A- 6298664	25-10-94
		LU-A- 88454	01-12-94
		NO-A- 940533	18-08-94
		NZ-A- 250884	21-12-95
		PL-A- 302250	22-08-94
		PT-A- 101460	30-09-94
		SK-A- 18494	08-02-95
		ZA-A- 9401024	25-08-94
FR-A-2689518	08-10-93	AU-B- 3893493	08-11-93
		CA-A- 2131087	02-10-93
		EP-A- 0633928	18-01-95
		FI-A- 944563	30-09-94
		WO-A- 9320182	14-10-93
		JP-T- 7505288	15-06-95
		ZA-A- 9302225	14-10-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 Dema Internationale No
 PCT/FR 96/00575

 A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 6 C07K7/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

 Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
 CIB 6 C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 614 910 (RHONE POULENC RORER SA) 14 Septembre 1994 voir exemples 1,2 ---	1
A	FR,A,2 689 518 (RHONE POULENC RORER SA) 8 Octobre 1993 voir page 5, ligne 9 - ligne 10; revendications; exemple 2 ---	1
A	TETRAHEDRON LETT. (1983), 24(34), 3631-4 CODEN: TELEAY;ISSN: 0040-4039, XP002012279 TAKATA, TOSHIKAZU ET AL: "Mild and selective oxygen atom transfer: tetrabutylammonium periodate (Bu4NI04) with metalloporphyrins" voir page 3633 -----	1

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

 "A" document définissant l'état général de la technique, non
 considéré comme particulièrement pertinent

 "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international
 ou après cette date

 Document pouvant intervenir dans l'établissement d'un
 état de la technique ou pour déterminer la date de publication
 d'une citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

 Document se référant à une divulgation orale, à un usage
 ou à une exposition ou tous autres moyens

 "P" document publié avant la date de dépôt international, mais
 postérieurement à la date de priorité revendiquée

 "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la
 date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la
 technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe
 ou la théorie constituant la base de l'invention

 "X" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut
 être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité
 inventive par rapport au document considéré isolément

 Document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée
 ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive
 puisque le document est associé à un ou plusieurs autres
 documents de même nature, cette combinaison étant évidente
 pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 Septembre 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06.09.96

 Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale:
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fuhr, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs au .mbres de familles de brevets

Dem Internationale No
PC1/FR 96/00575

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0614910	14-09-94	FR-A- 2701709	26-08-94
		WO-A- 9605219	22-02-96
		AU-B- 5510094	25-08-94
		BE-A- 1006554	11-10-94
		CA-A- 2115807	18-08-94
		CZ-A- 9400326	14-09-94
		ES-A- 2081763	01-03-96
		FI-A- 940717	18-08-94
		GB-A- 2275269	24-08-94
		GR-A- 94100078	31-10-94
		HU-A- 66821	30-01-95
		JP-A- 6298664	25-10-94
		LU-A- 88454	01-12-94
		NO-A- 940533	18-08-94
		NZ-A- 250884	21-12-95
		PL-A- 302250	22-08-94
		PT-A- 101460	30-09-94
		SK-A- 18494	08-02-95
		ZA-A- 9401024	25-08-94
FR-A-2689518	08-10-93	AU-B- 3893493	08-11-93
		CA-A- 2131087	02-10-93
		EP-A- 0633928	18-01-95
		FI-A- 944563	30-09-94
		WO-A- 9320182	14-10-93
		JP-T- 7505288	15-06-95
		ZA-A- 9302225	14-10-93